

КОНВЕРСИЯ НА ТАКРОЛИМУС У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ОТТОРЖЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Столяревич Е.С.¹, Артюхина Л.Ю.³, Ким И.Г.¹, Куренкова Л.Г.¹, Федорова Н.Д.¹, Фролов А.В.³, Фролова Н.Ф.³, Томилина Н.А.^{1, 2}

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ¹, кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ², ГКБ № 52 г. Москвы³

Острое отторжение почечного аллотрансплантата, развивающееся в поздние сроки после трансплантации почки (ТП), в большинстве случаев бывает резистентным к терапии и лишь частично обратимым. Целью настоящего исследования было оценить эффективность конверсии с циклоспорина (ЦиА) на такролимус (Тас) у пациентов с поздним острым и активным хроническим отторжением. В исследование были включены 176 пациентов с поздним отторжением, 115 из которых продолжали терапию циклоспорином (группа ЦиА), а 61 был переведен на такролимус (группа Тас). Длительность наблюдения составляла не менее 6 мес. В течение первого месяца с момента выявления и лечения отторжения в обеих группах отмечалось снижение креатинина крови с 0,27 (0,18; 0,4) до 0,25 (0,16; 0,41) ммоль/л на циклоспорине и с 0,25 (0,18; 0,3) до 0,18 (0,14; 0,25) на такролимусе. В последующем в группе Тас наблюдалась стабилизация функции трансплантата на уровне 0,17 (0,14; 0,3) ммоль/л, тогда как у пациентов, продолжавших прием ЦиА, отмечалось прогрессирование дисфункции до 0,33 (0,19; 0,8) ммоль/л. Выживаемость трансплантатов к 3 годам наблюдения составляла в группах Тас и ЦиА 57,1 и 40,9% соответственно ($p < 0,01$). Конверсия с циклоспорина на такролимус при позднем отторжении трансплантата позволяет повысить эффективность его лечения и замедлить темпы прогрессирования нефропатии.

Ключевые слова: острое отторжение, трансплантация почки, такролимус.

CONVERSION TO TACROLIMUS IN PATIENTS WITH LATE ACUTE AND CHRONIC REJECTION OF TRANSPLANTED KIDNEY

Stolyarevich E.S., Artjukhina L.Y., Kim I.G., Kurenkova L.G., Fedorova N.D., Frolov A.V., Frolova N.F., Tomilina N.A.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Tacrolimus (Tac) has been used for rescuing of renal allografts from refractory rejection that occurred during treatment with conventional cyclosporine A (CsA) mostly in the early posttransplant period. Less is known about effect of Tac in cases of late acute rejection. Aim of the study was to examine the long-term effects of switching from CyA-based therapy to Tac-based therapy versus continuation of CsA in renal transplant patients with acute rejection occurred 3 month after transplantation or later. In this comparative prospective clinical study 176 patients experiencing a late biopsy-proven acute or active chronic rejection were followed-up for up to 6 months. 61 patients were converted from a CyA-based therapy to the Tac one; in 115 patients CsA-based therapy was continued. During the first month after the rejection episode the median serum creatinine concentration had decreased in both groups (from 0.27 (0.18; 0.4) to 0.25 (0.16; 0.41) mmol/l in the CsA group and from 0.25 (0.18; 0.3) to 0.18 (0.14; 0.25) mmol/l in the Tac group. During the follow-up graft function remained stable in the Tac group 0,17 (0,14; 0,3) mmol/l, while in the CsA group a trend to progression of graft failure was observed 0.33 (0.19; 0.8) mmol/l. The 3-year Kaplan-Meier estimates for graft loss were 57,1% (Tac) and 40,9% (CsA), respectively ($p < 0.01$). Conclusion: early switch from the CsA- to the Tac-based therapy after a late biopsy-confirmed rejection resulted in a significant improvement in the clinical output in renal graft recipients compared to patients for whom the CyA therapy was continued.

Key words: kidney transplantation, acute rejection, tacrolimus.

Статья поступила в редакцию 14.02.11 г.

Контакты: Томилина Наталья Аркадьевна, д. м. н., профессор, зав. отделением нефрологических проблем трансплантации почки.

Тел. 8(499)196-19-51, e-mail: natomilina@yandex.ru

В условиях современной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) частота острого отторжения, особенно ранних его кризов, значительно снизилась. Вместе с тем поздние эпизоды отторжения, включая субклиническое и хроническое отторжение, сохраняют свою актуальность, оказывая большое влияние на прогноз отдаленных результатов ТП [3, 5, 12, 26]. Хорошо известно, что наибольшее влияние на прогноз оказывают поздние, как правило, лишь частично обратимые кризы, которые в большинстве случаев даже при успешном лечении заканчиваются стойкой прогрессирующей дисфункцией трансплантата [2, 6, 11, 14, 23, 29]. В частности, по данным Joseph J. с соавт., раннее отторжение повышает риск потери трансплантата в 3,06 раза, а позднее отторжение – в 5,27 раза по сравнению с бескризовым течением. Соответственно, 10-летняя выживаемость трансплантатов у пациентов с поздними кризами отторжения составляет 28–45%, тогда как после раннего острого отторжения этот показатель составляет 80–86% [14, 29].

Морфологическая картина позднего отторжения в некоторой степени отличается от таковой при раннем остром отторжении. Так, развиваясь на более поздних сроках и зачастую на фоне уже существующего повреждения трансплантата, острое позднее отторжение характеризуется большей распространенностью интерстициального склероза и атрофии канальцев, которые имеют серьезное прогностическое значение независимо от морфологической картины отторжения, а также характеризуются более частой активацией гуморального звена иммунитета [1, 4, 10, 19, 24].

Терапевтические мероприятия, направленные на купирование активного аллоиммунного ответа в поздние сроки (пульсы метилпреднизолона, антилимфоцитарные антитела, сеансы плазмафереза), как правило, не приводят к полному восстановлению функции трансплантата, что отрицательно сказывается и на его отдаленной судьбе. На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о том, что такролимус эффективнее циклоспорина предупреждает развитие острого отторжения, по крайней мере, в ранние сроки после трансплантации почки [17, 21, 27, 32, 35]. Эти данные явились предпосылкой для разработки тактики конверсии с циклоспорина на такролимус в случаях уже развившегося позднего острого отторжения, эффективность такой конверсии продемонстрирована в ряде исследований [7, 9, 13, 15, 16, 18, 20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности конверсии с циклоспорина на такролимус при остром и активном хроническом отторжении были проанализированы от-

даленные результаты трансплантации почки (ТП) при этой патологии в зависимости от режима ИСТ. Диагноз острого и хронического отторжения во всех случаях был верифицирован морфологически в соответствии с критериями Banff-классификации [31]. Активное хроническое отторжение диагностировали при сочетании морфологической картины хронического отторжения трансплантата (ХОТ) (хроническая трансплантационная гломерулопатия или хроническая артериопатия) со свечением C4d-компонента комплемента на перитубулярных капиллярах либо с признаками острого отторжения трансплантата [10, 28, 31].

Исследуемую группу составили пациенты, которые после констатации отторжения были переведены с базисной иммуносупрессии на основе ЦиА на терапию Тас (61 человек). В контрольную группу были включены 115 пациентов, продолжавших терапию ЦиА после морфологической верификации отторжения. Лечение острого отторжения включало в себя пульсовое введение метилпреднизолона и антилимфоцитарные антитела по показаниям. При гуморальном отторжении применялись сеансы плазмафереза, которые в отдельных случаях сочетались с введением внутривенного человеческого иммуноглобулина. Пациенты наблюдались не менее 6 мес. Средняя длительность наблюдения составляла $15,6 \pm 11,9$ мес. (медиана – 12,8 мес.) в группе такролимуса и $20,4 \pm 17,0$ мес. (медиана – 12,9 мес.) в группе циклоспорина (p-NS). Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям (табл. 1). Средний уровень креатинина плазмы на момент биопсии значимо не различался и составлял $0,31 \pm 0,17$ ммоль/л (медиана 0,27 ммоль/л) в группе циклоспорина и $0,29 \pm 0,19$ ммоль/л (медиана 0,25 ммоль/л) в группе такролимуса (p = 0,45).

Морфологическая структура отторжения, как и другие морфологические характеристики, в целом также значимо не различалась в сравниваемых группах. При этом на долю интерстициального клеточного отторжения, включая пограничные изменения, приходилось 63,4% и 62,3%, сосудистые варианты отторжения составляли 18,3 и 23%, а активное хроническое отторжение – 18,3 и 15% в группах циклоспорина и такролимуса соответственно (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов лечения отторжения оказалось, что у пациентов, продолжавших терапию циклоспорином, потери трансплантата в течение первых 6 мес. после биопсии составили 26,9% (31 случай из 115), тогда как в группе конверсии рецидив терминальной ХПН развился лишь в 6 случа-

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики пациентов с отторжением, продолживших терапию циклоспорином и переведенных на такролимус

Признак	ЦиА (n = 115)	Тас (n = 61)	Всего (n = 176)	p
Пол (м/ж)	70/45	35/26	105/71	NS
Возраст (среднее \pm σ)	36,8 \pm 11,3	36,7 \pm 12,0	36,7 \pm 11,6	NS
Срок после АТП (мес.)	37,2 \pm 34,1	33,2 \pm 30,9	35,8 \pm 32,2	NS
Диабет в том числе посттрансплантационный, % (чел.)	19,1 (22) 5,2 (6)	11,5 (7) 3,3 (2)	17 (27) 4 (7)	NS
Гепатит (всего), % (чел.)	41,7 (48)	24,6 (15)	36 (63)	NS
Гепатит В, % (чел.)	10 (11)	9,8 (6)	7 (9)	NS
Гепатит С, % (чел.)	28 (34)	11,5 (7)	23,2 (23)	<0,05
Гепатит В + С, % (чел.)	2,6 (3)	3,3 (2)	2,8 (5)	NS

Таблица 2

Морфологические характеристики пациентов с отторжением, продолживших терапию циклоспорином и переведенных на такролимус

Признак	ЦиА	Тас	Всего
Пограничные изменения (%)	15 (13)	13 (21,3)	28 (15,9)
Острое отторжение 1а (%)	36 (31,3)	13 (21,3)	49 (27,8)
Острое отторжение 1б (%)	22 (19,1)	12 (19,7)	34 (19,3)
Острое отторжение 2а (%)	17 (14,8)	7 (11,5)	24 (13,6)
Острое отторжение 2б-3 (%)	4 (3,5)	7 (11,5)	11 (6,2)
Хроническое отторжение (%)	21 (18,3)	9 (15)	30 (17)
Гломерулосклероз (%) среднее \pm σ (медиана)	11,1 \pm 14,4 (8,5)	11,3 \pm 17 (4)	11,2 \pm 14,8 (8)
Фиброз интерстиция (распространенность в %)	27,2 \pm 19,7 (22,5)	33,1 \pm 20,4 (40)	29,7 \pm 20,1 (30)
С4d-позитивность (%)	30 из 98* (30,6)	19 (31,1)	48 из 145 (30,8)

Примечание. * – случаи, когда выполнялось исследование на С4d.

ях из 61, что составило 9,8%. В целом в этой группе отмечалось улучшение функции трансплантата – снижение уровня креатинина с 0,25 (0,18; 0,31) ммоль/л до 0,18 (0,14; 0,25) ммоль/л через 1 мес. после конверсии и 0,17 (0,14; 0,3) ммоль/л к концу наблюдения. У пациентов, продолжавших терапию циклоспорином, отмечалась лишь кратковременная тенденция к улучшению функции трансплантата: снижение креатинина с 0,27 (0,18; 0,4) ммоль/л до 0,25 (0,16; 0,41) ммоль/л в течение первого месяца, с последующим прогрессированием дисфункции и повышением креатинина до 0,33 (0,19; 0,8) ммоль/л к концу наблюдения (табл. 3, рис. 1).

В целом изменения функции трансплантата за все время наблюдения, оцененные как по углу наклона величины, обратной уровню креатинина (1/Scr/мес.), носили разнонаправленный характер (табл. 4, рис. 2).

Данные выживаемости трансплантатов с момента верификации диагноза отторжения (острого и хронического) также свидетельствуют об улуч-

шении прогноза в случаях конверсии с ЦиА на Тас: через год после диагностики отторжения этот показатель в группе Тас и группе ЦиА составлял соответственно 82,4 и 66,8%, а 3-летняя выживаемость была равна 57,1 и 40,9% соответственно ($p = 0,005$) (рис. 3).

При более подробном анализе отдельных случаев отторжения в целом отмечались сходные закономерности в темпах прогрессирования нефропатии, однако имелись и определенные различия в зависимости от особенностей морфологической картины.

Так, у пациентов с острым отторжением ($n = 146$) различия в динамике функции трансплантата и его выживаемости были столь же значимы, как и в группе пациентов с отторжением в целом: динамика креатинина крови исходно, через 1 мес. и к концу наблюдения составляла 0,27 (0,18; 0,4) ммоль/л, 0,24 (0,16; 0,4) ммоль/л и 0,33 (0,18; 0,8) ммоль/л в группе ЦиА и 0,25 (0,18; 0,33) ммоль/л, 0,16 (0,13; 0,24) ммоль/л и 0,16 (0,14; 0,28) ммоль/л в группе Тас. Выживаемость трансплантатов через 1 и 3 года

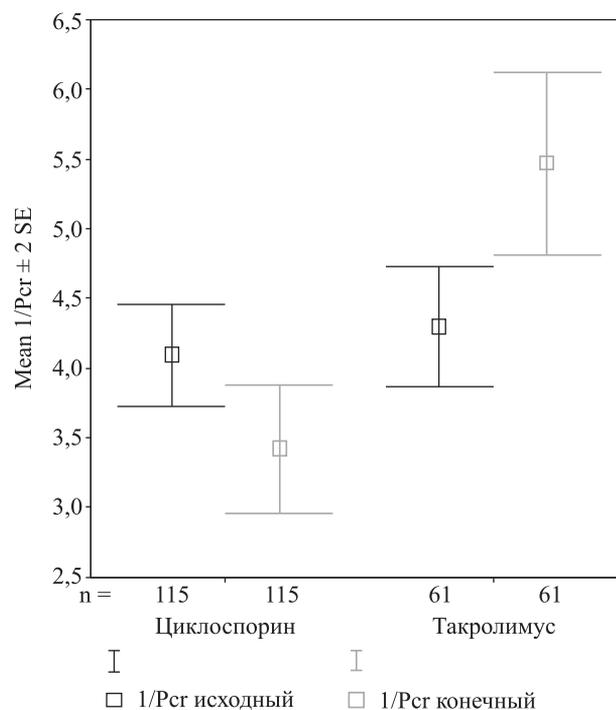
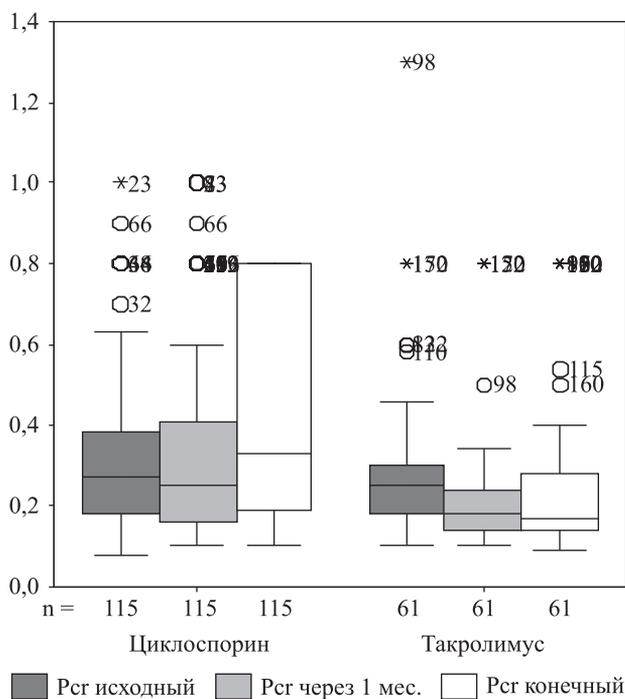


Рис. 1. Динамика функции трансплантата, оцененная по изменению уровня креатинина крови, у пациентов с поздним отторжением трансплантата в зависимости от режима ИСТ

Рис. 2. Динамика функции трансплантата, оцененная по изменению величины, обратной креатинину (1/Pcr)

Таблица 3

Функция трансплантата, оцененная по уровню креатинина крови у пациентов с острым и активным хроническим отторжением в зависимости от режима иммуносупрессии

Признак	СуА n = 115	Тас n = 61	Всего n = 176	p
Рсг нач. (ммоль/л) среднее ± σ (медиана)	0,31 ± 0,18 0,27 (0,18; 0,4)	0,29 ± 0,19 0,25 (0,18; 0,3)	0,31 ± 0,18 0,25 (0,18; 0,37)	0,24
Рсг 1 мес. (ммоль/л) среднее ± σ (медиана)	0,34 ± 0,26 0,25 (0,16; 0,41)	0,22 ± 0,15 0,18 (0,14; 0,25)	0,30 ± 0,24 0,2 (0,15; 0,3)	0,000
Рсг конеч. (ммоль/л) среднее ± σ (медиана)	0,48 ± 0,29 0,33 (0,19; 0,8)	0,27 ± 0,21 0,17 (0,14; 0,3)	0,4 ± 0,28 0,27 (0,16; 0,8)	0,000

Таблица 4

Динамика изменения функции трансплантата в зависимости от режима ИСТ

Изменение функции трансплантата	Циклоспорин	Такролимус	Всего	p
1/Pcr (1/ммоль/л/мес.)	-0,32 ± 0,98	0,12 ± 0,48	-0,17 ± 0,86	0,001

составляла на циклоспорине 69,9 и 44,2%, тогда как в группе такролимуса эти показатели были равны 84,5 и 60,7% соответственно (p = 0,01).

При этом в случаях наиболее тяжелого острого отторжения, характеризующегося выраженной дисфункцией трансплантата (Pcr > 0,5 ммоль/л), прогноз был неблагоприятным независимо от режима ИСТ, и

к 2 годам с момента биопсии выживаемость трансплантатов составляла 13,5 и 16,6% в группах ЦиА и Тас (p = 0,8). У 5 из этих пациентов в связи с нарастанием интоксикации в течение месяца после биопсии была выполнена трансплантатэктомия, результаты которой свидетельствовали о тотальном некрозе почечной ткани по типу геморрагического инфаркта.

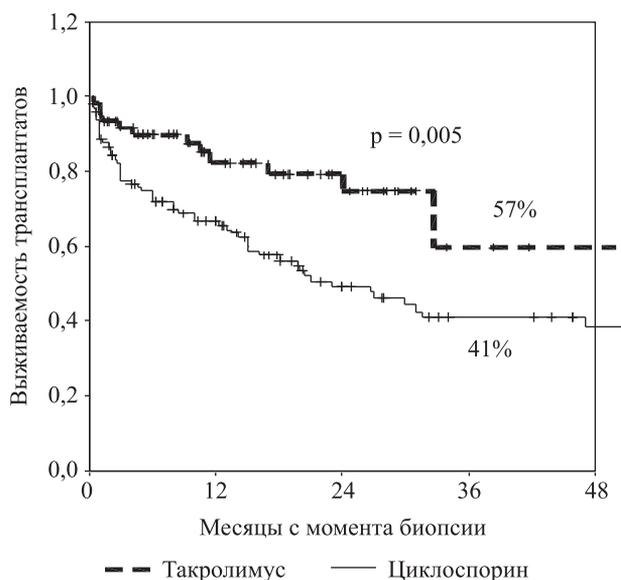


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов при остром позднем и активном хроническом отторжении в зависимости от режима иммуносупрессии

У пациентов с хроническим активным отторжением трансплантата терминальной ХПН в течение первого года с момента биопсии достигли 43% (9 из 21) и 22% (2 из 9) пациентов, получавших циклоспорин и такролимус соответственно. В обеих группах отмечалась тенденция к прогрессированию дисфункции трансплантата. Средние значения креатинина составили в группе циклоспорина $0,27 \pm$

$0,11$; $0,34 \pm 0,22$ и $0,58 \pm 0,27$ ммоль/л на момент конверсии, через 1 мес. и в конце наблюдения соответственно; тогда как для пациентов, переведенных на такролимус, эти показатели составляли $0,24 \pm 0,04$; $0,20 \pm 0,06$ и $0,43 \pm 0,26$ ммоль/л соответственно. Выживаемость трансплантатов, будучи несколько выше в группе такролимуса к концу 1-го года наблюдения (52,6% vs 71,1%), через 2 года уже не различалась, составляя 26,3 и 35,5% на циклоспорине и такролимусе соответственно ($p = 0,36$) (рис. 4).

Напротив, в тех случаях, когда признаки острого отторжения были минимальными (пограничные изменения), независимо от поддерживающей ИСТ лечение отторжения в большинстве случаев приводило к улучшению функции трансплантата: креатинин крови снижался с $0,17$ ($0,16$; $0,19$) ммоль/л до $0,12$ ($0,11$; $0,16$) на такролимусе и с $0,19$ ($0,16$; $0,27$) до $0,15$ ($0,14$; $0,19$) на циклоспорине (P-NS), однако к концу исследования у пациентов, переведенных на такролимус, функция трансплантата оставалась практически нормальной $0,14$ ($0,11$; $0,15$), тогда как в группе циклоспорина наблюдалось прогрессирование дисфункции до уровня начальной ХПН: $0,23$ ($0,15$; $0,8$) ммоль/л; $p = 0,009$. Эта тенденция проявилась и в выживаемости трансплантатов, которая к 3 годам наблюдения составила 100% в группе такролимуса и 56,2% в группе циклоспорина. Эти различия, однако, оказались статистически не значимыми, что, возможно, связано с недостаточным количеством наблюдений.

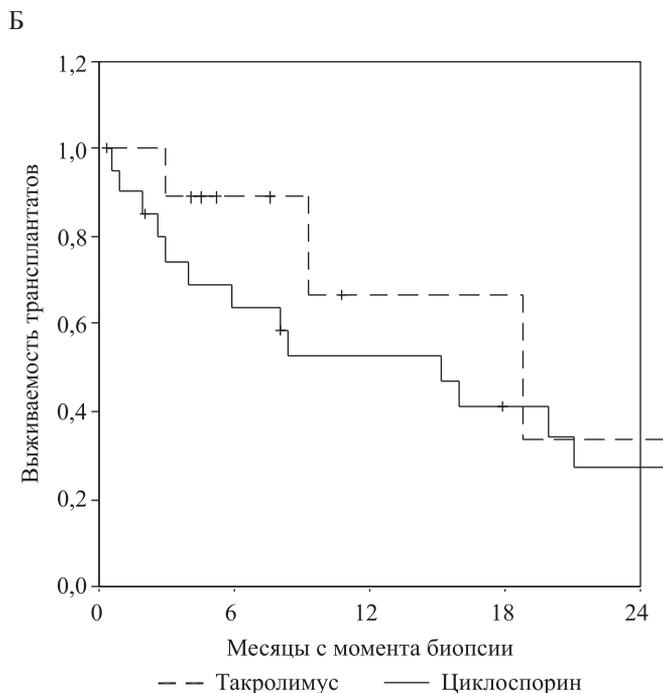
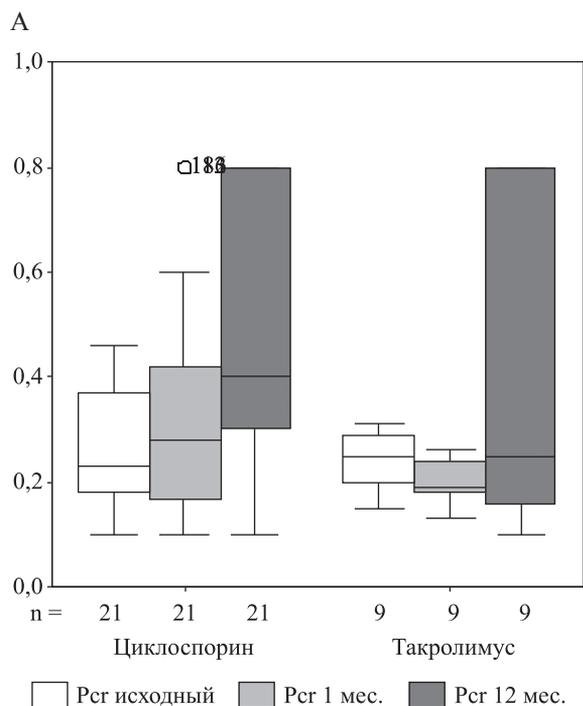


Рис. 4. Динамика креатинина крови (А) и выживаемость трансплантатов (Б) у пациентов с активным хроническим отторжением в зависимости от режима ИСТ

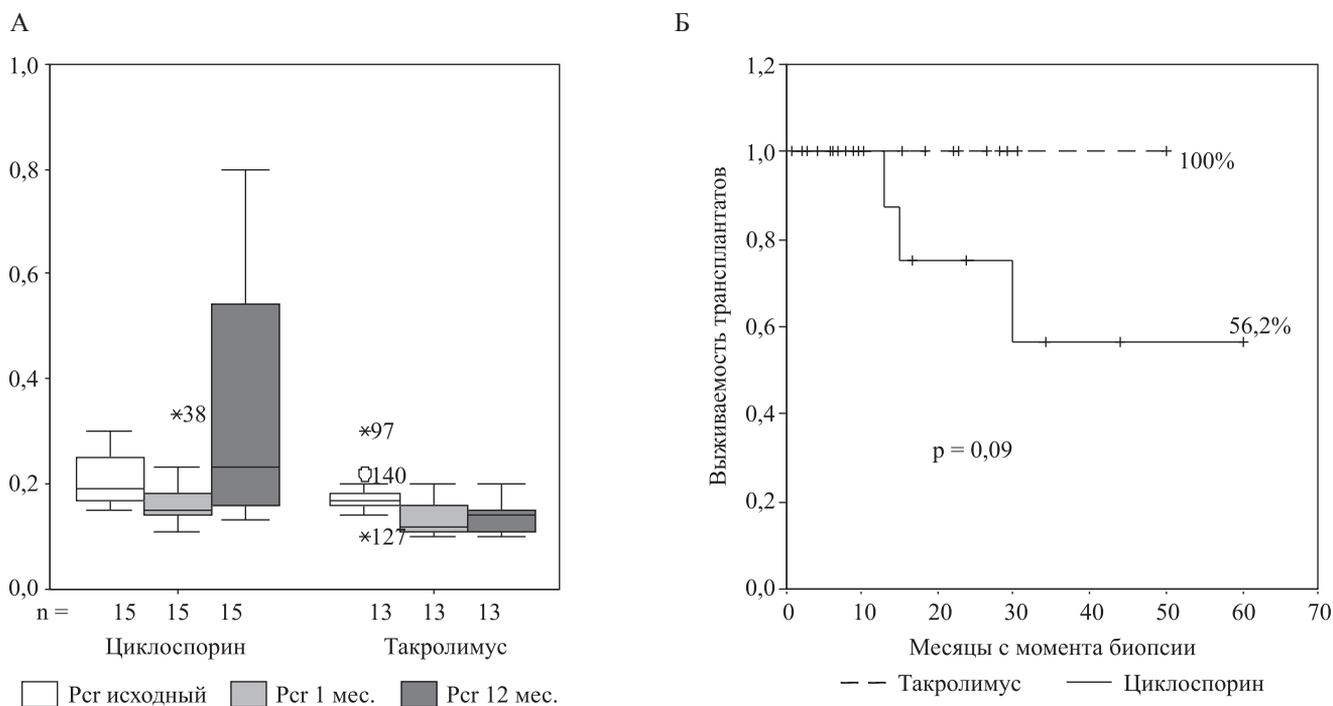


Рис. 5. Динамика креатинина крови (А) и выживаемость трансплантатов (Б) у пациентов с подозрением на острое отторжение трансплантата, переведенных на такролимус и у продолжавших терапию циклоспорином

ДИСКУССИЯ

Полученные данные свидетельствуют об эффективности конверсии с циклоспорина на такролимус у пациентов с поздним острым и, в меньшей степени, хроническим отторжением, развившимся в поздние сроки после ТП. Подобная конверсия позволяет повысить эффективность традиционного лечения острого отторжения и уменьшить темпы прогрессирования хронической дисфункции трансплантата, развившейся в его исходе.

Эти данные полностью согласуются с существующими представлениями об эффективности коррекции поддерживающей ИСТ при лечении острого отторжения [30, 35]. При этом в большинстве исследований анализировались в основном ранние эпизоды отторжения, значительно более частые в клинической практике, но имеющие меньшее значение для отдаленного прогноза при ТП [8, 9, 13]. Максимальный эффект подобной конверсии отмечался при клеточных вариантах отторжения, что подтверждалось и данными протокольных биопсий, свидетельствующих об исчезновении или значительном уменьшении выраженности и морфологических признаков отторжения у большинства пациентов (в 60 и 13% случаев соответственно) [33]. Эта тактика оказалась эффективной как в случаях интерстициального клеточного отторжения, так и при сосудистых его вариантах: улучшение функции трансплантата отмечалось в 79–95 и 75–100% соответственно. Положительного результата удавалось добиться, в том числе и при кризах, резистентных к

терапии стероидами и антилимфоцитарными антителами. По данным различных авторов, в этих случаях успеха достигали более чем у половины реципиентов (69–79%) [16, 22, 25].

При этом многими исследователями признается значение отдельных факторов, ухудшающих прогноз отторжения в целом и, соответственно, снижающих эффективность конверсии с циклоспорина на такролимус. Так, большинство авторов в качестве основного предиктора плохого прогноза приводят уровень креатинина на момент конверсии: по данным Woodle, отрицательная динамика наблюдалась у 23% пациентов с уровнем креатинина выше 5 мг/дл и лишь в 3% случаев, если креатинин крови был ниже 3 мг/дл [34]. Однако даже у реципиентов с диализ-зависимой дисфункцией трансплантата восстановление функции отмечалось в 46–70% [13, 16, 25]. С другой стороны, имеются данные о недостаточно стойком терапевтическом эффекте у данной категории пациентов. Так, по данным Boratyńska M. с соавторами, несмотря на высокую эффективность конверсии в случаях тяжелых, резистентных к терапии кризов отторжения (70% случаев), через два года выживаемость трансплантатов не превышала 30% [8].

Другим фактором, влияющим на эффективность конверсии, считаются сроки ее проведения. Так, при переводе на такролимус уже после первого эпизода острого отторжения в ранние сроки после операции отмечался лучший ответ на пульс-терапию стерои-

дами (93% vs 63,8%) и меньший риск повторного отторжения (8,8% vs 34,1%) по сравнению с реципиентами, продолжавшими терапию циклоспорином [9]. Boratyńska M. с соавторами также наблюдали стойкий эффект при ранней конверсии одновременно с началом терапии кортикостероидами (1- и 2-летняя выживаемость трансплантатов составляли 97 и 93,6% соответственно) [8]. По данным Jordan M. с соавторами, даже при тяжелых кризах в случаях конверсии, выполненной в первые 6 мес. после операции, в целом положительного эффекта удавалось добиться чаще, чем при более поздних сроках конверсии (77% vs 50%) [13]. В целом же данные об эффективности лечения эпизодов отторжения, развившегося в поздние сроки после ТП, весьма малочисленны и противоречивы.

Также остается предметом дискуссии эффективность перевода пациентов с циклоспорина на такролимус при хроническом отторжении, а также в случаях сочетания острого и хронического отторжения. Как правило, при такой морфологической картине не удается добиться существенного замедления темпов прогрессирования дисфункции трансплантата по сравнению с пациентами, продолжавшими ИСТ циклоспорином. Потери трансплантата при этой патологии, особенно при длительных сроках наблюдения, составляли 50–60% и не различались в зависимости от режима поддерживающей ИСТ [7, 15, 18, 20, 22].

Полученные в настоящей работе данные согласуются с этими представлениями и свидетельствуют о меньшей эффективности конверсии на такролимус при хроническом активном отторжении, а также в случаях тяжелого острого отторжения с выраженной дисфункцией трансплантата в дебюте. При этом в отличие от приводимых выше исследований выживаемость трансплантатов была низкой в обеих группах уже в течение первого года наблюдения. В случаях хронического отторжения ускоренное прогрессирование дисфункции трансплантата, возможно, было связано с выявлением отторжения уже на поздних стадиях, характеризующихся распространенным нефросклерозом. У пациентов же с острым диализ-зависимым отторжением необратимость изменений, по-видимому, была обусловлена тяжестью повреждения почечной ткани с преобладанием сосудистых изменений, с развитием тотального некроза почечной паренхимы, в нескольких случаях подтвержденного в последующем при трансплантатэктомии.

Напротив, наиболее эффективной подобная конверсия была у пациентов с минимальными проявлениями острого отторжения (пограничные изменения), когда в большинстве случаев после перевода на такролимус удалось добиться стойкой нормализации функции трансплантата.

Таким образом, изменение режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии позволяет воздействовать на течение и прогноз таких патологий, как позднее острое и хроническое отторжение трансплантата, хотя и зависит от целого ряда факторов, существенно влияющих на эффективность конверсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильинский И.М., Розенталь Р.Л. Патология почечных аллотрансплантатов // Рига: Зинтоне. 1990. С. 64–65.
2. Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С. 25.
3. Мойсюк Я.Г., Столяревич Е.С., Томилина Н.А. Болезни почечного трансплантата // Нефрология: национальное руководство; под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 629–682.
4. Шумаков В.И., Ильинский И.М., Белецкая Л.В. и др. Гистологические и иммуноморфологические исследования хронического отторжения трансплантационных почек // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2000. № 3. С. 30–34.
5. Baboolal K., Jones G.A., Janezik A. et al. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury // *Kidney Int.* 2002. № 2. P. 686–696.
6. Basadonna G.P., Matas A.J., Gillingham K.J. et al. Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection // *Transplantation.* 1993. № 5. P. 993–995.
7. Blume C., Hollenbeck M., Ivens K. et al. Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus Prevents Transplant Function Loss due to Acute Steroid-Resistant or Chronic Rejection in Renal Allograft Recipients // *Transplant Proc.* 2001. № 33. P. 3161–3163.
8. Boratyńska M., Banasik M., Patrzalek D., Klinger M. Conversion from cyclosporine-based immunosuppression to tacrolimus/mycophenolate mofetil in patients with refractory and ongoing acute renal allograft rejection // *Ann Transplant.* 2006. № 2. P. 51–56.
9. Briggs D., Dudley C., Pattison J. et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients // *Transplantation.* 2003. № 12. P. 2058–2063.
10. Colvin R.B. Renal transplant pathology // *Heptinstall's Pathology of the Kidney, 5th Ed.* / Ed. by Jennette J.C., Olson J.C., Schwartz M.L., Silva F.G. Philadelphia – Lippincott-Raven Publishers, 1998. P. 1409–1540.
11. Gjertson D.W. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival // *Clin. Transpl.* 2000. № 1. P. 467–480.
12. Jevnikar A.M., Mannon R.B. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. № 3 (Suppl 2). S. 56–67.
13. Jordan M.L., Shapiro R., Vivas C. et al. Outcome of Tacrolimus Conversion Therapy for Renal Allograft Rejection: 5-year Follow-Up // *Transplant Proc.* № 31 (Suppl. 7A). P. 81S–83S.

14. *Joseph J.T., Kingsmore D.B., Junor B.J. et al.* The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation // *Clin. Transplant.* 2001. № 4. P. 221–227.
15. *Kliem V., Petersen R., Ehlerding G. et al.* Tacrolimus for Steroid- and OKT3-Resistant Rejection in Kidney Recipients // *Transplant Proc.* 1998. № 30. P. 1251–1253.
16. *Kliem V., Radermacher J., Hiss M. et al.* Conversion to Tacrolimus for Acute Corticosteroid- and Antibody-Resistant Rejection Following Kidney Transplantation // *Transplant Proc.* 1999. № 31 (Suppl. 7A). P. 37S–40S.
17. *Krämer B.K., Del Castillo D., Margreiter R. et al.* Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: three-year observational results // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. № 7. P. 2386–2392.
18. *Lee W., Lian J-D., Wu M-J. et al.* Long – term beneficial effect of tacrolimus conversion on renal transplant recipients // *Renal failure.* 2005. № 27. P. 501–506.
19. *Lerut E., Kuypers D.R., Verbeken E. et al.* Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: a distinct morphology // *Clin. Transplant.* 2007. № 3. P. 344–351.
20. *Manu M.A., Tanabe K., Ishikawa N. et al.* Tacrolimus Rescue for Resistant Rejection, Chronic Rejection, and Immunoglobulin A Nephropathy of Renal Allografts Under Primary Cyclosporine A Immunosuppression // *Transplant Proc.* 1999. № 31. P. 2853–2855.
21. *Margreiter R.* For the European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporinmicroemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study // *The Lancet.* 2002. № 359. P. 741–746.
22. *Maroun T., Aubert P., Baron C. et al.* Rejection therapy with tacrolimus in renal transplantation: preliminary results of a collaborative multicenter study in 45 patients // *Transplant proceeding.* 1998. № 30. P. 2811–2812.
23. *McLaren A.J., Fuggle S.V., Welsh K.I. et al.* Chronic Allograft Failure in Human Renal Transplantation. A Multivariate Risk Factor Analysis // *Ann Surg.* 2000. № 1. P. 98–103.
24. *Mengel M., Gwinner W., Schwarz A. et al.* Infiltrates in Protocol Biopsies from Renal Allografts // *Am. J. Transplant.* 2007. № 7. P. 356–365.
25. *Morrissey P.E., Gohh R., Shaffer D. et al.* Correlation of clinical outcomes after tacrolimus conversion for resistant kidney rejection or cyclosporine toxicity with pathologic staging by the Banff criteria // *Transplantation.* 1997 Mar 27. Vol. 63 (6). P. 845–848.
26. *Nankivell B.J., Chapman J.R.* Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions // *Transplantation.* 2006. № 5. P. 643–654.
27. *Pascual J., Marce R., Burgos F.J. et al.* One-Center Comparison Between Primary Immunosuppression Based on Neoral Cyclosporine and Tacrolimus for Renal Transplantation // *Transplant Proc.* 2002. № 34. P. 94–95.
28. *Racusen L.C., Colvin R.B., Solez K. et al.* Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection // *Am. J. Transplant.* 2003. № 6. P. 708–714.
29. *Sijpkens Y.W., Doxiadis I.I., Mallat M.J. et al.* Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation // *Transplantation.* 2003. № 2. P. 204–208.
30. *Scott L.J., McKeage K., Keam S.J. et al.* Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation // *Drugs.* 2003. Vol. 63 (12). P. 1247–1297.
31. *Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions // *Am. J. Transplant.* 2008. № 4. P. 753–760.
32. *Trompeter R., Filler G., Webb N. et al.* Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2002. № 17. P. 141–149.
33. *Woodle E.S., Cronin D., Newell K.A. et al.* Tacrolimus therapy for refractory acute renal allograft rejection: definition of the histologic response by protocol biopsies // *Transplantation.* 1996 Oct. 15. Vol. 62 (7). P. 906–910.
34. *Woodle E.S., Thistlethwaite J.R., Gordon J.H. et al.* A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group // *Transplantation.* 1996. № 5. P. 594–599.
35. *Woodroffe R., Yao G.L., Meads C. et al.* Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study // *Health Technol Assess.* 2005. № 21. P. 1–179.